

WO 2004/113878

10/561382  
IAP9 Rec'd PCT/PTO 16 DEC 2004  
PCT/FR2004/001515

1

**PROCEDE ET DISPOSITIF POUR PRELEVER ET MELANGER DES  
ECHANTILLONS DE LIQUIDES**

5 La présente invention se rapporte au domaine de la  
préparation d'échantillons de liquides en vue de leur  
analyse.

La présente invention se rapporte plus  
particulièrement à un procédé et un dispositif pour prélever  
et mélanger des échantillons de liquides issus au moins de n  
10 ( $n \geq 2$ ) conteneurs différents.

L'art antérieur connaît déjà de tels procédés et/ou  
dispositif de prélèvement et de mélange d'échantillons de  
produits liquides.

15 Dans le document américain US H1960 H, il est proposé  
un procédé et un dispositif destinés à analyser des dons de  
sang ou de plasma en vue de détecter les dons spécifiques  
présentant une contamination par un virus, supérieure à un  
niveau préétabli. Le procédé comporte une première étape  
20 consistant à former des conteneurs d'échantillons unitaires,  
scellés séparément et connectés entre eux, à partir d'un  
segment de tubage creux flexible connecté à un conteneur de  
dons de fluide. Il s'agit donc de prélever n fois un volume  
donné d'un échantillon issu d'un conteneur. Cette étape est  
25 reproduite pour n conteneurs de dons de liquides  
biologiques. Avantageusement, chaque conteneur  
d'échantillons est formé pour contenir approximativement  
0,02 à 0,5 ml de sang ou plasma. Une seconde étape consiste  
alors à transférer des volumes identiques d'un échantillon  
30 obtenu dans l'étape 1 dans un conteneur de mélange. A cette  
étape, un échantillon des n conteneurs obtenus est prélevé.

Ainsi, selon un exemple de réalisation de l'invention  
décrite dans US H1960 H, le dispositif de prélèvement et de  
mélange comprend un conteneur de collecte tubulaire creux  
35 central connecté à une source de vide, et sous lequel sont

WO 2004/113878

PCT/FR2004/001515

3

échantillons pré-formés. Il s'ensuit donc un procédé fastidieux et long.

Concernant le système décrit dans US5364526, ce dernier, de par sa construction, n'offre aucune garantie de la stérilité du prélèvement. En effet, la tubulure issue de chaque conteneur indépendant est en contact avec au moins une autre tubulure issue d'un autre conteneur indépendant. Un tel système ne permet donc pas d'isoler les prélèvements de conteneur des uns des autres.

10

La présente invention entend remédier aux inconvénients de l'art antérieur en proposant un procédé et un dispositif permettant le prélèvement et le mélange continus de liquides issus de contenants différents d'origine tout en évitant la contamination desdits contenants d'origine.

Pour ce faire, la présente invention a pour objet de proposer un procédé pour prélever et mélanger de manière continue des échantillons de liquides issus au moins de  $n$  ( $n \geq 2$ ) conteneurs différents, caractérisé en ce qu'il comporte successivement les étapes consistant à :

- prélever un volume donné de  $n$  échantillons issus de  $n$  conteneurs différents de liquides, chacun des échantillons prélevés étant disposés dans une chambre d'échantillonnage ;
- transférer des volumes identiques de chaque échantillon prélevé à l'étape précédente dans un contenant commun de mélange pour obtenir un échantillon de mélange à analyser.

Avantageusement, l'étape de prélèvement consiste à prélever un volume de liquides de chaque conteneur compris entre 0,5 et 20 millilitres, et préférentiellement entre 2 et 8 millilitres.

Avantageusement, l'étape de transfert vers le contenant de mélange consiste à transférer un volume de

WO 2004/113878

PCT/FR2004/001515

4

chaque échantillon prélevé compris entre 0,5 et 20 millilitres, et préférentiellement entre 2 et 8 millilitres.

Avantageusement, l'étape de transfert des échantillons prélevés dans le contenant de mélange est déclenchée par une  
5 action extérieure.

Avantageusement, l'étape de transfert des échantillons prélevés dans le contenant de mélange est déclenchée automatiquement.

Avantageusement, le prélèvement des échantillons de  
10 liquides de la première étape est effectué de façon stérile.

La présente invention a également pour but de proposer un procédé continu pour l'analyse de liquides biologiques, caractérisé en ce qu'il comporte successivement les étapes  
15 consistant à :

- prélever un volume donné de n échantillons issus de n ( $n \geq 2$ ) conteneurs différents de liquides, chacun des échantillons prélevés étant disposés dans une chambre d'échantillonnage ;

20 - transférer des volumes identiques de chaque échantillon prélevé à l'étape précédente dans un contenant commun de mélange pour obtenir un échantillon de mélange à analyser ;

- transférer un volume donné de l'échantillon de  
25 mélange à analyser de l'étape précédente vers un dispositif d'analyse.

Avantageusement, l'étape de transfert vers le dispositif d'analyse consiste à transférer un volume minimum de 1 millilitre de l'échantillon de mélange.

30 Avantageusement, le transfert au moins en partie de l'échantillon de mélange vers le dispositif d'analyse est effectué de façon aseptique.

La présente invention se rapporte également à un  
35 dispositif pour prélever et mélanger des échantillons de

WO 2004/113878

PCT/FR2004/001515

5

liquides issus d'au moins deux contenants différents, ledit dispositif comportant une chambre de mélange reliée à chacun desdits contenants, caractérisé en ce que ledit dispositif comporte entre le contenant et la chambre de mélange au moins une chambre d'échantillonnage intermédiaire pour chaque contenant, connectée de manière à transférer vers ladite chambre de mélange tout ou en partie le liquide échantillonné, et en ce que ledit dispositif est configuré selon un arrangement vertical.

De préférence, ladite chambre de mélange étant disposée sous lesdites chambres d'échantillonnage.

Avantageusement, la chambre de mélange est associée de manière amovible aux chambres d'échantillonnage.

Avantageusement, la connexion entre les contenants et les chambres d'échantillonnage consiste en une tubulure, un robinet, un bouchon perçable par une aiguille ou un embout vissable fermé par un bouchon.

Avantageusement, la connexion entre les chambres d'échantillonnage et la chambre de mélange consiste en un tube, un embout sécable, un robinet ou une pince à tubulure.

Avantageusement, la chambre de mélange est fermée au moyen d'un bouchon vissé, un bouchon perçable par une aiguille, un robinet ou une tubulure.

Avantageusement, ledit dispositif comporte au moins une valve anti-retour.

Avantageusement, le dispositif de prélèvement et de mélange est un dispositif stérile.

Avantageusement, le dispositif de prélèvement et de mélange est un dispositif stérilisable, de préférence par irradiation  $\beta$  ou  $\gamma$ .

Avantageusement, ledit dispositif comporte des moyens de connexion pour connecter ledit dispositif de prélèvement et de mélange à un dispositif d'analyse.

WO 2004/113878

PCT/FR2004/001515

6

Avantageusement, la connexion entre le dispositif de prélèvement et de mélange et le dispositif d'analyse est une connexion aseptique.

Avantageusement, les chambres d'échantillonnage et/ou  
5 la chambre de mélange est(sont) constituée(s) en un matériau plastique souple, du type PVC.

On comprendra mieux l'invention à l'aide de la description, faite ci-après à titre purement explicatif,  
10 d'un mode de réalisation de l'invention, en référence aux figures annexées :

- la figure 1 illustre une vue en coupe en coupe d'un dispositif de prélèvement et de mélange d'échantillons de liquides biologiques selon un premier mode  
15 de réalisation de l'invention ; et

- la figure 2 illustre une vue en coupe d'un dispositif de prélèvement et de mélange d'échantillons de liquides biologiques selon un second mode de réalisation de l'invention.

20

L'invention porte sur un procédé et un dispositif pour prélever et mélanger des échantillons de produits liquides issus de contenants différents.

Dans les exemples qui suivent, les échantillons des  
25 produits liquides concernent des échantillons de produits sanguins labiles issus de poches. L'objectif du dispositif, dans les exemples décrits, est la préparation stérile d'échantillons à volume déterminé, en continu, pour la détection rapide d'événements rares dans lesdits  
30 échantillons, tels que la détection de bactéries, d'agents contaminants.

Il est bien entendu évident que l'application aux produits sanguins labiles est ici donnée à titre d'exemple et que l'invention ne se limite en aucune façon à cette  
35 dernière.

WO 2004/113878

PCT/FR2004/001515

7

Il est bien entendu également évident que l'objectif lié à la détection d'évènements rares est également donné à titre d'exemple, ne limitant en aucune manière l'invention.

La figure 1 illustre un premier mode de réalisation  
5 dudit dispositif de prélèvement et de mélange (1) de l'invention.

Ledit dispositif (1) est constitué, dans cet exemple de réalisation, de trois chambres d'échantillonnage (2) alignées dans un plan horizontal. Sous lesdites chambres  
10 d'échantillonnage est disposée une chambre de mélange (3).

Chacune desdites chambres d'échantillonnage (2) est connectée via des tubulures (4) disposée sur sa partie supérieure à des poches dissociées de produits sanguins labiles issus de donneurs différents (non représentées),  
15 lesquelles sont également équipées de tubulures.

La connexion entre les chambres de prélèvement (2) et les poches de sang sera réalisée de manière à permettre un prélèvement stérile.

Des moyens, autre que les tubulures, pourront être également appropriés pour réaliser la connexion entre les  
20 chambres d'échantillonnage (2) et les poches à sang. Il pourra s'agir de robinets, de bouchons pouvant être percés par une aiguille, ou bien d'un embout vissable fermé par un bouchon.

25 Chaque chambre d'échantillonnage (2) est en outre équipée d'un tube d'acheminement (5), chacun des tubes étant destiné à transférer vers ladite chambre de mélange (3), tout ou partie des échantillons de sang prélevés desdites poches de sang et contenus dans lesdites chambres  
30 d'échantillonnage (2).

Avantageusement, les tubes d'acheminement (5) sont constitués d'un embout sécable pour permettre l'écoulement de l'échantillon sanguin contenu dans une chambre d'échantillonnage (2) vers la chambre de mélange (3).

WO 2004/113878

PCT/FR2004/001515

8

Le dispositif selon l'invention présente l'avantage de permettre d'éliminer toute risque de contamination desdits échantillons.

En effet, la partie dudit dispositif (1) destiné au  
5 prélèvement desdits échantillons est avantageusement stérilisable par irradiation  $\beta$  ou  $\gamma$ , de sorte que les risques de contamination des échantillons par des microorganismes sont éliminés.

D'autre part, les connexions envisagées permettent de  
10 réduire au maximum les risques de contamination des échantillons par des microorganismes, l'utilisation en particulier de connexion tubulure/tubulure facilite la connexion stérile. Il s'agit du cas où les échantillons de sang sont prélevés de poches de sang. La tubulure devra  
15 alors impérativement présenter un diamètre interne de 3 millimètres et un diamètre externes de 4 millimètres.

En outre, les échantillons sont prélevés de façon à ce que chaque échantillon ne puisse en aucun cas être contaminé par les échantillons des autres poches, de façon à éviter  
20 les réactions échantillon-échantillon pour les paramètres à doser sensibles à leur environnement. Dans ce cas, le mélange s'effectuera au moment de l'analyse à effectuer sur les échantillons mélangés afin de réduire au maximum les contacts échantillon-échantillon.

Ledit dispositif (1) comporte en outre des moyens de  
25 connexion pour être connecté à un dispositif d'analyse (non représenté) destiné à détecter dans l'échantillon de mélange la présence d'événements rares tels que des bactéries.

Avantageusement, la connexion est une connexion  
30 aseptique.

Dans l'exemple illustré sur la figure 1, la connexion entre le dispositif de prélèvement et de mélange et le dispositif d'analyse est réalisée au moyen d'une tubulure. Il peut être également réalisé au moyen d'un embout sécable.  
35 Dans ce cas, préalablement à la connexion de la chambre de

WO 2004/113878

PCT/FR2004/001515

9

mélange avec le dispositif d'analyse, ladite chambre de mélange est fermée au moyen d'un bouchon vissé sur ledit embout.

5 D'autres moyens permettant la fermeture de la chambre de mélange mais également la connexion de ladite chambre de mélange avec ledit dispositif d'analyse sont bien entendu envisageables. En particulier, de tels moyens peuvent consister en un bouchon perçable par une aiguille ou un robinet.

10 Avantageusement, le dispositif (1) de prélèvement et de mélange est constitué dans un matériau pouvant résister à une irradiation  $\gamma$  ou  $\beta$  et à des actions de soudure. Avantageusement, lesdites chambres d'échantillonnage et/ou la chambre de mélange (1) est (sont) constituée (s) d'un  
15 matériau souple, de préférence en PVC.

Avantageusement, les chambres d'échantillonnage sont formées à partir d'une poche unique laquelle est mis en forme par soudage pour présenter le nombre de chambres d'échantillonnage souhaitées (en l'occurrence dans cet  
20 exemple de réalisation, trois chambres d'échantillonnage).

Dans ce qui suit, est présenté le procédé de prélèvement et de mélange d'échantillons mis en œuvre avec le dispositif (1) de la figure 1.

25 La première étape consiste à prélever de façon stérile un volume donné de trois échantillons issus des trois poches de sang issues de donneurs différents. Comme expliqué précédemment, le prélèvement est effectué de façon à éviter que chaque poche prélevée puisse être contaminée par les  
30 échantillons prélevés des deux autres poches. Pour ce faire, le prélèvement est avantageusement réalisé au moyen d'une connexion tubulure/tubulure. Chacun desdits échantillons prélevés est alors respectivement disposés dans les chambres d'échantillonnage (2) lesquelles sont indépendantes les unes  
35 des autres.



WO 2004/113878

PCT/FR2004/001515

10

L'étape de prélèvement consiste à prélever dans chacune des poches préférentiellement un volume compris entre 2 millilitres et 8 millilitres. En outre, chaque poche de sang pourra être prélevée simultanément ou  
5 successivement.

L'étape suivante consiste à transférer un volume identique compris préférentiellement entre 2 millilitres et 8 millilitres de chaque échantillon prélevé dans ladite chambre de mélange (3) pour obtenir l'échantillon de mélange  
10 à analyser. Cette étape de transfert de tout ou partie de l'échantillon sanguin contenu dans les chambres d'échantillonnage (2) vers la chambre de mélange (3) est déclenchée manuellement par un utilisateur. En effet, l'utilisateur opère au travers de ladite chambre de mélange  
15 constituée d'un matériau souple du type PVC une action pour casser les embouts sécables reliant les chambres d'échantillonnage (2) à la chambre de mélange.

Une fois les embouts cassés, les échantillons contenus dans les chambres d'échantillonnage (2) lesquelles sont  
20 disposées selon un arrangement vertical, s'écoulent par gravitation dans la chambre de mélange (3). Avantageusement une pression peut être exercée sur les chambres d'échantillonnage (2) pour accélérer le mélange.

L'échantillon de mélange ainsi obtenu est transféré  
25 vers ledit dispositif d'analyse pour être analysé, cette analyse permettant de déterminer si ledit échantillon de mélange comporte ou non des bactéries. Le volume d'échantillon de mélange transféré audit dispositif de détection sera de 1 millilitre minimum.

30 Avantageusement, le transfert de l'échantillon de mélange vers le dispositif d'analyse est effectué de façon aseptique.

Comme on l'a vu dans l'exemple décrit précédemment, le dispositif de prélèvement et de mélange (1) est constitué de  
35 telle sorte que la chambre de mélange (3) est associée ou

WO 2004/113878

PCT/FR2004/001515

11

directement fixable sur les chambres d'échantillonnage (2).  
Il est bien entendu évident que ladite chambre de mélange  
(3) pourra constituer un élément dissocié de la zone  
d'échantillonnage formée desdites chambres d'échantillonnage  
5 (2) comme l'illustre la figure 2.

Les exemples illustrés sur les figures 1 et 2  
décrivent le prélèvement de trois échantillons de sang. Il  
est bien entendu évident que le dispositif (1) selon  
10 l'invention est configuré pour prélever et mélanger n  
échantillons, n étant un nombre entier supérieur ou égal à  
deux.

Selon une variante de réalisation de l'invention, il  
pourra être disposé dans la chambre de mélange un milieu  
15 réactionnel ceci dans le cadre de la préparation de  
l'analyse de l'échantillon de mélange dans le dispositif de  
détection vers lequel ledit échantillon va être transféré.

De même, en fonction de l'analyse prévue, un milieu  
réactionnel pourra être également disposé dans chacune des  
20 chambres d'échantillonnages. Il pourra s'agir par exemple  
d'un milieu permettant la croissance des bactéries.

D'autre part, les modes de réalisation présentées à  
titre d'exemple font référence à des échantillons de  
liquides identiques. Il est entendu que les échantillons  
25 issus de différentes poches pourront concerner des liquides  
différents.

L'invention est décrite dans ce qui précède à titre  
d'exemple. Il est entendu que l'homme du métier est à même  
30 de réaliser différentes variantes de l'invention sans pour  
autant sortir du cadre du brevet.

WO 2004/113878

PCT/FR2004/001515

12

**REVENDICATIONS**

1. Procédé pour prélever et mélanger de manière continue des échantillons de liquides issus au moins de n  
5 (n≥2) conteneurs différents, caractérisé en ce qu'il comporte successivement les étapes consistant à :

- prélever un volume donné de n échantillons issus de n conteneurs différents de liquides, chacun des échantillons prélevés étant disposés dans une chambre  
10 d'échantillonnage (2) ;

- transférer des volumes identiques de chaque échantillon prélevé à l'étape précédente dans un contenant commun (3) de mélange pour obtenir un échantillon de mélange à analyser.

15

2. Procédé pour prélever et mélanger de manière continue des échantillons de liquides selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'étape de prélèvement consiste à prélever un volume de liquides de chaque conteneur compris  
20 entre 0,5 et 20 millilitres.

3. Procédé pour prélever et mélanger de manière continue des échantillons de liquides selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'étape de prélèvement consiste à  
25 prélever un volume de liquides de chaque conteneur compris entre 2 et 8 millilitres.

4. Procédé pour prélever et mélanger de manière continue des échantillons de liquides selon l'une quelconque  
30 des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'étape de transfert vers le contenant de mélange (3) consiste à transférer un volume de chaque échantillon prélevé compris entre 0,5 et 20 millilitres.

WO 2004/113878

PCT/FR2004/001515

13

5. Procédé pour prélever et mélanger de manière continue des échantillons de liquides selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'étape de transfert vers le contenant de mélange (3) consiste à transférer un volume de chaque échantillon prélevé compris entre 2 et 8 millilitres.

6. Procédé pour prélever et mélanger de manière continue des échantillons de liquides selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'étape de transfert des échantillons prélevés dans le contenant de mélange (3) est déclenchée par une action extérieure.

7. Procédé pour prélever et mélanger de manière continue des échantillons de liquides selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'étape de transfert des échantillons prélevés dans le contenant de mélange (3) est déclenchée automatiquement.

8. Procédé pour prélever et mélanger de manière continue des échantillons de liquides selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le prélèvement des échantillons de liquides de la première étape est effectué de façon stérile.

9. Procédé continu pour l'analyse de liquides, caractérisé en ce qu'il comporte successivement les étapes consistant à :

- prélever un volume donné de  $n$  échantillons issus de  $n$  ( $n \geq 2$ ) conteneurs différents de liquides, chacun des échantillons prélevés étant disposés dans une chambre d'échantillonnage (2) ;

- transférer des volumes identiques de chaque échantillon prélevé à l'étape précédente dans un contenant

WO 2004/113878

PCT/FR2004/001515

14

commun de mélange (3) pour obtenir un échantillon de mélange à analyser ;

- transférer un volume donné de l'échantillon de mélange à analyser de l'étape précédente vers un dispositif d'analyse.

10. Procédé continu pour l'analyse de liquides selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'étape de transfert vers le dispositif d'analyse consiste à transférer un volume minimum de 1 millilitre de l'échantillon de mélange.

11. Procédé continu pour l'analyse de liquides selon la revendication 9 ou la revendication 10, caractérisé en ce que le transfert au moins en partie de l'échantillon de mélange vers le dispositif d'analyse est effectué de façon aseptique.

12. Dispositif (1) pour prélever et mélanger des échantillons de liquides issus d'au moins deux contenants différents, ledit dispositif comportant une chambre de mélange (3) reliée à chacun desdits contenants, caractérisé en ce que ledit dispositif (1) comporte entre le contenant et la chambre de mélange au moins une chambre d'échantillonnage (2) intermédiaire pour chaque contenant connectée de manière à transférer vers ladite chambre de mélange (3) tout ou en partie le liquide échantillonné, et en ce que ledit dispositif (1) est configuré selon un arrangement vertical.

13. Dispositif (1) pour prélever et mélanger des échantillons de liquides selon la revendication 12, caractérisé en ce que ladite chambre de mélange (3) étant disposée sous lesdites chambres d'échantillonnage (2).

WO 2004/113878

PCT/FR2004/001515

15

14. Dispositif (1) pour prélever et mélanger des échantillons de liquides selon la revendication 12 ou 13, caractérisé en ce que la chambre de mélange (3) est associée de manière amovible aux chambres d'échantillonnage (2).

5

15. Dispositif (1) pour prélever et mélanger des échantillons de liquides selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, caractérisé en ce que la connexion entre les contenants et les chambres d'échantillonnage (2) consiste en une tubulure (4), un robinet, un bouchon perçable par une aiguille ou un embout vissable fermé par un bouchon.

10

16. Dispositif (1) pour prélever et mélanger des échantillons de liquides selon l'une quelconque des revendications 12 à 15, caractérisé en ce que la connexion entre les chambres d'échantillonnage (2) et la chambre de mélange (3) consiste en un tube, un embout sécable (5), un robinet ou une pince à tubulure.

15  
20

17. Dispositif (1) pour prélever et mélanger des échantillons de liquides selon l'une quelconque des revendications 12 à 16, caractérisé en ce que la chambre de mélange (3) est fermée au moyen d'un bouchon vissé, un bouchon perçable par une aiguille, un robinet ou une tubulure.

25

18. Dispositif (1) pour prélever et mélanger des échantillons de liquides selon l'une quelconque des revendications 12 à 17, caractérisé en ce que ledit dispositif (1) comporte au moins une valve anti-retour.

30

19. Dispositif (1) pour prélever et mélanger des échantillons de liquides selon l'une quelconque des

WO 2004/113878

PCT/FR2004/001515

16

revendications 12 à 18, caractérisé en ce que le dispositif de prélèvement et de mélange (1) est un dispositif stérile.

20. Dispositif (1) pour prélever et mélanger des échantillons de liquides selon l'une quelconque des revendications 12 à 19, caractérisé en ce que le dispositif de prélèvement et de mélange (1) est un dispositif stérilisable, de préférence par irradiation  $\beta$  ou  $\gamma$ .

21. Dispositif (1) pour prélever et mélanger des échantillons de liquides selon l'une quelconque des revendications 12 à 20, caractérisé en ce qu'il comporte des moyens de connexion (6) pour connecter ledit dispositif de prélèvement et de mélange (1) à un dispositif d'analyse.

22. Dispositif (1) pour prélever et mélanger des échantillons de liquides selon la revendication précédente, caractérisé en ce que la connexion entre le dispositif de prélèvement et de mélange et le dispositif d'analyse est une connexion aseptique.

23. Dispositif (1) pour prélever et mélanger des échantillons de liquides selon l'une quelconque des revendications 12 à 22, caractérisé en ce que les chambres d'échantillonnage (2) et/ou la chambre de mélange est(sont) constituée(s) en un matériau plastique souple, du type PVC.

WO 2004/113878

PCT/FR2004/001515

1/2

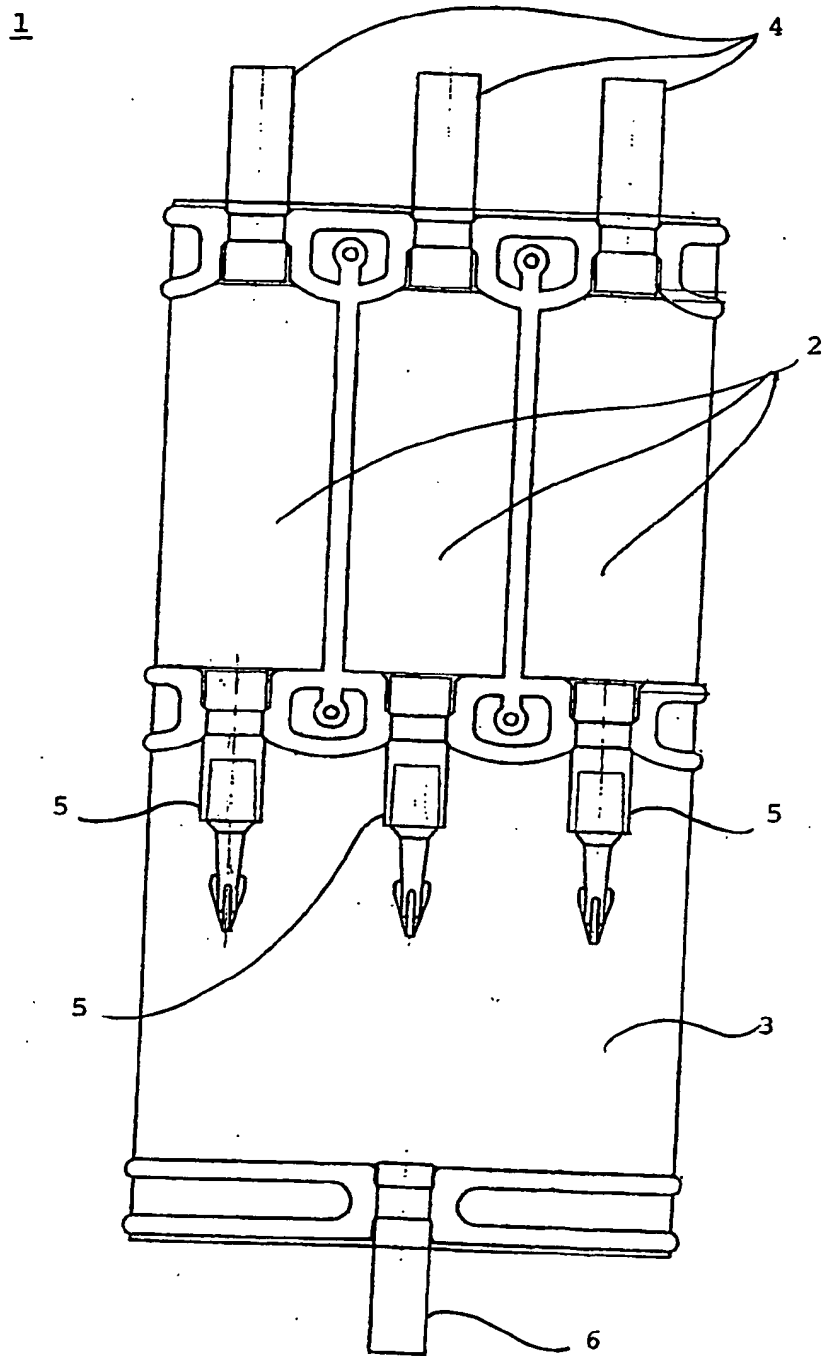


Figure 1



WO 2004/113878

PCT/FR2004/001515

2/2

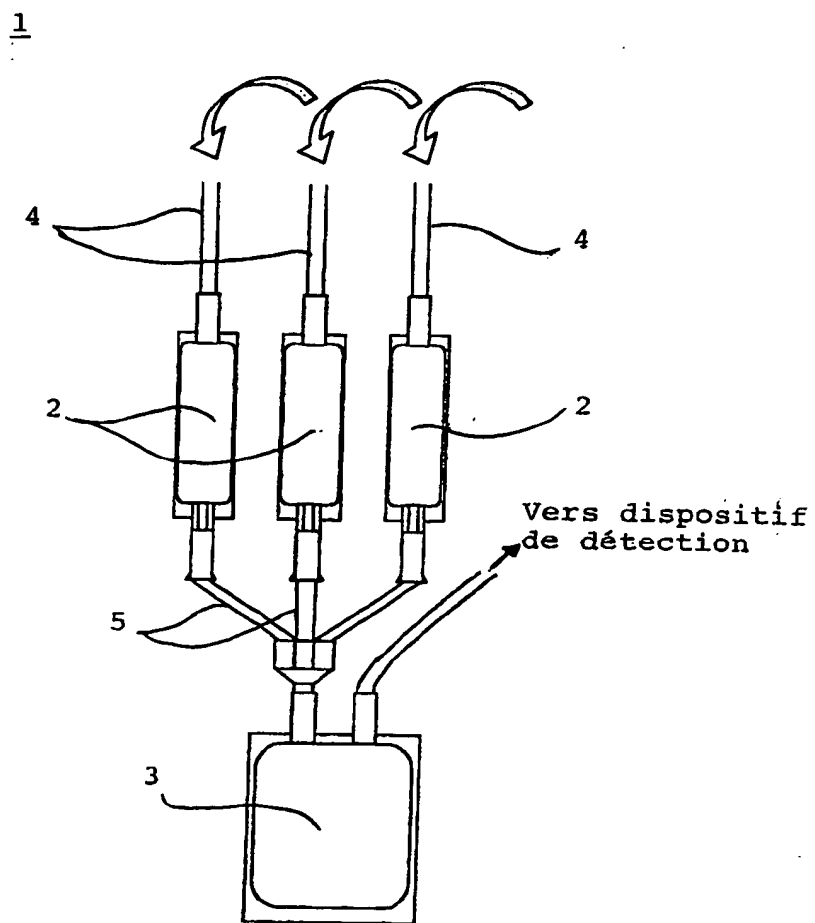


Figure 2